· 指南解读 ·

2024 年《NCCN 胃癌临床实践指南》更新要点解读

马桂芬[1，2，3]，章倩[2，3]，孙菁[1，2，3*]

1.361000 福建省厦门市，复旦大学附属中山医院厦门医院放疗科
2.200032 上海市，复旦大学附属中山医院放疗科
3.200032 上海市，复旦大学附属中山医院肿瘤防治中心
[*]通信作者：孙菁，副主任医师；E-mail：sun.jing@zs-hospital.sh.cn

【摘要】　2024 年，美国国家综合癌症网络（NCCN）先后更新了 3 版《胃癌临床实践指南》。这些更新涵盖了胃癌诊疗和随访监测的多个关键领域，不仅提升了二代测序在胃癌精准治疗中的地位，完善了新增 EB 病毒（EBV）检测和晚期一线免疫治疗的限定条件，还调整了新辅助免疫治疗术前用药的周期，新增一种神经营养酪氨酸受体激酶（NTRK）靶向治疗药物，并细化了术后营养缺乏监测和补充的项目，更为重要的是首次增加了早期胃癌的内镜治疗和晚期胃癌单一腹膜转移的诊疗路径，并较为详细地阐述了几个新兴的外科联合腹腔内治疗的应用原则。更新的内容充分体现了精准化、个体化、多学科治疗的趋势。本文将对指南中有关诊断、外科治疗、系统治疗、随访监测等方面进行重点解读，以期为临床实践提供指导和帮助。

【关键词】　胃癌；NCCN；临床实践指南；治疗；随访；更新
【中图分类号】　R 735.2　【文献标识码】　A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0405

Interpretation of the Key Updates in the Latest Version of 2024 NCCN Clinical Practice Guidelines for Gastric Cancer

MA Guifen[1，2，3]，*ZHANG Qian*[2，3]，*SUN Jing*[1，2，3*]
1.Department of Radiation Oncology，Zhongshan Hospital（Xiamen），Fudan University，Xiamen 361000，China
2.Department of Radiation Oncology，Zhongshan Hospital，Fudan University，Shanghai 200032，China
3.Cancer Prevention and Control Center，Zhongshan Hospital，Fudan University，Shanghai 200032，China
[*]*Corresponding author：SUN Jing，Associate chief physician；E-mail：sun.jing@zs-hospital.sh.cn*

【Abstract】　In 2024，the National Comprehensive Cancer Network（NCCN）has updated three editions of the Clinical Practice Guidelines for Gastric Cancer. These updates encompass multiple crucial areas of diagnosis，treatment，and follow-up monitoring for gastric cancer. It elevates the significance of next-generation sequencing in precision therapy for gastric cancer，refines the limitations for Epstein-Barr virus（EBV）testing and first-line immunotherapy in advanced stages. Adjustments have been made to the preoperative medication cycle for neoadjuvant immunotherapy，a new NTRK-targeted therapy drug was added in the second-line therapy，and a more detailed approach to postoperative monitoring and supplementation for nutritional deficiencies has been introduced. Notably，this version marks the first inclusion of endoscopic treatment pathways for early-stage gastric cancer and diagnostic and treatment pathways for single peritoneal metastasis in advanced gastric cancer. Additionally，it provides a comprehensive elaboration on the application principles of several emerging surgical techniques combined with intraperitoneal treatments. The updated content fully embodies the trend towards precision，personalized，and multidisciplinary treatment. This article will focus on the diagnosis，surgical treatment，systemic treatment，follow-up monitoring and other aspects of the guideline，in order to provide guidance and help for clinical practice.

【Key words】　Stomach neoplasms；NCCN；Clinical practice guidelines；Treatment；Follow-up；Update

基金项目：福建省自然科学基金资助项目（2023J05296）
引用本文：马桂芬，章倩，孙菁. 2024 年《NCCN 胃癌临床实践指南》更新要点解读［J］. 中国全科医学，2024. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0405.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］
MA G F，ZHANG Q，SUN J，et al. Interpretation of the Key Updates in the Latest Version of 2024 NCCN Clinical Practice Guidelines for Gastric Cancer［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

胃癌是一种恶性程度高、预后较差的消化系统肿瘤，据最新公布的全球癌症统计数据，胃癌的发病率和死亡率皆位列前五，2022 年全球新增病例约 97 万，死亡病例约 66 万[1]。胃癌发病的地域差异很大，东亚国家显著高于欧美。我国也处于胃癌高发地带，且由于人口基数较大，2022 年中国的胃癌新发病例 35.87 万，死亡病例 26.04 万，占全球病例数近 40%[2]。尽管近几十年来总体发病率在下降，全球胃癌筛查及治疗方法上也有较大的技术更新，但由于胃癌患者个体与肿瘤组织内部均存在较强的异质性，与其他恶性肿瘤相比，生存率仍处于较低水平。据国家癌症中心统计，2019—2021 年，我国人群胃癌总体癌症年龄标准化 5 年相对生存率为 35.2%[3]。因此，胃癌严重威胁人类生命健康，其总体疗效和预后有很大的提高空间，需要全球医疗专业人员付出更多的努力。美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network，NCCN）是一个非营利性联盟，目前由美国国内 33 家顶尖癌症中心组成，NCCN 自 1995 年起每年发布各种恶性肿瘤的临床实践指南，已成为引领全球肿瘤领域临床决策的标准。随着新的临床试验结果和循证医学证据的不断涌现，NCCN 每年会及时更新和修订内容，并发布不同版本，以使患者可获得先进、有效、规范和可及的癌症治疗。2024-03-07、2024-05-29、2024-07-30 NCCN 先后更新并发布了 V1、V2 和 V3 版胃癌临床实践指南，本文围绕今年的新版指南在分子诊断、内镜治疗、腹膜转移诊疗流程、外科腹腔内治疗原则、系统治疗方案以及生存者监测管理等重点更新内容进行解读，以期为临床实践提供指导和帮助。

1 诊断

1.1 二代测序技术（next-generation sequencing，NGS）在胃癌分子诊断中的地位基本确立

NGS 也称高通量测序、大规模平行测序，是基于聚合酶链式反应（PCR）和基因芯片发展而来的 DNA 测序技术。它是一种高通量的测序方式，相比于原位杂交（ISH）、免疫组织化学（IHC）和 PCR 等传统分子标志物检测方法，可同时对成百上千种基因的多种变异形式快速地进行检测。近年来，国内外指南均已将 NGS 列为肿瘤突变负荷（TMB）、微卫星不稳定性（MSI）、基因点突变、插入缺失、拷贝数变异及融合等标志物的检测方法之一，为肿瘤患者制订个体化治疗方案、筛选靶向药物等提供更多信息。2024 版 NCCN 指南在胃癌诊疗的诊断流程中，将原来的 NGS 从“可以被考虑”修改为“应该被考虑”，并在之后的“病理学检查和生物标志物检测原则”章节中将 NGS 的段落进行了精简，突出了该技术的应用场景，指出当用于检测的组织有限，或患者无法进行传统活检时，对单一生物标志物进行连续检测或使用有限的分子诊断试剂盒将耗尽样本时，或根据治疗主诊医师的临床决策需要，均可考虑通过在 CLIA 认证的实验室中进行全面基因组分析。推荐 NGS 检测的靶向生物标志物列表包括：HER2 过表达 / 扩增、程序性细胞死亡配体 1（programmed death ligand 1，PD-L1）免疫组化表达、MSI、TMB、神经营养酪氨酸受体激酶（neurotrophic tyrosine receptor kinase，NTRK）基因融合、RET 基因融合和 BRAF V600E 突变。这些靶点均有对应的已被FDA批准用于治疗胃癌的靶向药物，且有回顾性的研究数据支持 NGS 检测与传统检测方法有较高的一致性[4-7]。可见基于 NGS 的分子检测在胃癌患者的诊疗，尤其是克服胃癌异质性，实施精准治疗中有重要临床应用价值。但由于仍缺乏前瞻性大样本的循证医学证据，指南的讨论部分还是建议首先应考虑使用 IHC、ISH 或靶向 PCR 检测，然后再酌情进行额外的 NGS 检测。2022 年 ASCO 会议上，一项旨在探索基于 IHC 检测标志物指导晚期二线胃癌患者药物精准治疗的 K-umbrella 研究报告了初步结果，相比于标准治疗方式，依据标志物的新的治疗方式并未获得生存优势[8]，期待基于 NGS 检测生物标志物指导治疗的 K-umbrella GC-2 研究结果。另外，在我国 NGS 还存在定价昂贵、检测质量不一等问题，近年来国内专家也陆续推出多部相关共识，以期规范 NGS 在胃癌等恶性肿瘤的临床应用和检测流程质控[9-10]。

1.2 新增 EB 病毒（epstein-barr virus，EBV）状态的检测时机推荐

EBV 是一种存在普遍致癌活性的人类疱疹病毒，据不完全统计，8%~10% 的胃癌与 EBV 感染相关[11-12]。2014 年 Nature 杂志报道的一项针对癌症基因组图谱（the cancer genome atlas，TCGA）胃癌队列的研究将胃癌在分子水平上分为 EBV 阳性、MSI、基因组稳定（genomically stable，GS）和染色体不稳定（chromosomal instability，CIN）4 种亚型[13]。不同亚型与免疫检查点抑制剂的临床疗效反应和预后关系均很密切。EBV 感染可提高胃癌细胞 PD-L1 的表达，阻碍肿瘤细胞的免疫清除，从而加速胃癌细胞地生长。有学者发现 PD-L1 在 EBV 阳性胃癌中的表达高于其他分子亚型的胃癌[14-15]。由此推断，针对程序性细胞死亡蛋白 1（programmed death protein 1，PD-1）或 PD-L1 的免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）可能对 EBV 阳性胃癌患者有效。然而实际临床疗效差别很大，客观缓解率（ORR）从 0%~100% 均有报道，但均是病例报告或小样本回顾性研究，仍需更多的前瞻性临床试验数据来验证。因此，尽管 NCCN 指南认为肿瘤 EBV 状态正在成为胃癌个性化治疗策略的潜在生物标志物，但由于缺乏前瞻性

试验和对 EBV 与胃癌之间确切关系的了解有限，目前不推荐在临床实践中常规进行 EBV 状态检测。伴有淋巴样间质的胃癌（gastric cancer with lymphoid stroma，GCLS）也是胃癌的特殊病理亚型之一，其中≥ 80% 的病例同时具有 EBV 弥漫潜伏性感染，而 EBV 阳性胃癌中则有≥ 70% 的病例可同时出现广泛淋巴细胞浸润，因此临床及病理上紧密相关[16-17]。GCLS 的癌组织内或其周围通常可见 CD_8^+ 淋巴细胞为主的浸润或聚集，提示该类胃癌可能从免疫治疗中获益。有研究发现 EBV 阳性是 GCLS 预后良好的独立因素[18]。而在组织学水平无或仅有少量淋巴细胞浸润的 EBV 阳性胃癌，常伴高水平 CD274 扩增，导致 PD-L1 弥漫一致过度表达，反而对抗 PD-1 治疗反应不佳[19-20]。可见免疫治疗可能对同时伴有淋巴样间质和 EBV 阳性的胃癌更有效，因此 2024 版版 NCCN 指南在诊断流程的脚注里新增了“如果肿瘤形态含有明显的淋巴样间质，应进行 EBV 检测”的条件。

2 外科治疗

2.1 新增早期胃腺癌内镜治疗的临床路径

早期胃癌的定义是发生于胃黏膜且局限于黏膜层或黏膜下层的胃癌，不论有无淋巴结转移。在韩国和日本，由于胃镜筛查的普及，早期胃癌的检出率分别占该国胃癌病例总数的 57.7% 和 61%[21-22]。在中国，随着人们健康意识的提高和体检的普及，早期胃癌的检出率逐年上升，但与日韩相比仍差距很大，目前占比约为 19%[23]。而在欧美国家由于胃癌总体发病率低，内镜治疗临床应用有限，因此相关的技术和理念均相对滞后。随着内镜诊治技术的不断成熟，内镜下切除（endoscopic resection，ER）已成为符合适应证的早期胃癌治疗的首选方式，与胃切除手术相比，其微创、保器官、保功能的优势明显。近年来，美国和欧洲胃肠内镜协会分别发布了内镜黏膜下切除（endoscopic submucosal dissection，ESD）的治疗指南[24-25]，据此，新版 NCCN 指南也首次增加了早期胃腺癌的内镜治疗的临床流程图。图中简述了早期胃癌需要根据内镜评估和活检结果，并依据组织学分层确定是否经内镜切除，若组织学良好患者内镜下切除后由专业病理科医生评估是否为根治性切除，再考虑进一步的治疗决策，包括胃切除术或全身治疗或密切监测；若病理活检为低分化癌或者弥漫型类型，若无手术禁忌证，建议直接行胃切除术。新版 NCCN 指南在适应证方面仍无更新推荐，多年来一直沿用 2010 年第三版日本胃癌协会（JGCA）指南推荐的内镜切除绝对适应证，即病变直径≤ 2 cm 且不伴溃疡形成的分化型黏膜内癌。而 JGCA 指南迄今已更新到第六版，基于 JCOG0607 研究[26]，2018 年推荐将病变直径 >2 cm 且不伴溃疡形成的分化型黏膜内癌、病变直径≤ 3 cm 合并溃疡形成的分化型黏膜内癌也纳入 ESD 的绝对适应证；基于 JCOG1009/1010 研究[27]，2021 年再次扩大绝对适应证，纳入了病变直径 <2 cm 且无溃疡形成的未分化型黏膜内癌。NCCN 指南可能考虑到这些证据均来自东亚胃癌高发病率国家，是否适用于欧美人群有待验证，而且扩大内镜下切除指证，还需要有相应更高水平的操作技能，只有在具有丰富经验的大型医疗中心才能适当开展。ESD 适应证的扩展目前也缺乏针对中国人群的高质量临床试验，因此 2024 版 CSCO 胃癌指南中也只是将日本指南的适应证更新一一列举，并未做硬性推荐，我国正在开展一项多中心队列研究以探索早期胃癌内镜切除的扩大适应证[28]。

2.2 新增仅有腹膜转移的胃癌患者的临床治疗路径和外科腹腔治疗的应用原则

腹膜转移是胃癌常见的转移形式之一，由于会引起腹腔积液、恶性肠梗阻等特有并发症，严重影响患者生活质量和生存时间，是临床诊治的难点[29]。根据日本胃癌指南，通常将腹膜转移分为 P0CY1 和 P1 两类：前者是指仅腹腔灌洗液中发现游离癌细胞阳性，无肉眼可见的转移病灶；后者是指腹膜有肉眼可见转移病灶。这两类在 TNM 分期里均属于远处转移（M1），归为Ⅳ期胃癌，但 P0CY1 作为一个特殊亚群，其预后优于伴有其他脏器广泛转移的Ⅳ期胃癌。对于腹膜转移的治疗推荐，东西方指南略有差异，既往 NCCN 指南仅推荐姑息全身化疗，而日本及我国指南则将腹腔内化疗（intraperitoneal chemotherapy，IC）也作为重要的治疗手段。随着近年来腹膜转移灶切除的细胞减灭术（cytoreductive surgery，CRS）、腹腔热灌注化疗（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy，HIPEC）、腹腔加压雾化化疗（pressurized intraperitoneal aerosolized chemotherapy，PIPAC）以及新辅助腹腔内联合全身化疗（neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy，NIPS）等新的联合治疗模式的出现，国内外多项临床研究结果均显示这些方法的应用可使部分腹膜转移晚期患者获得手术机会，并得到了较好的生存获益，尤其是肿瘤负荷较低的仅有腹膜转移的患者[30-35]。这些研究也促使 2024 年 V1 版 NCCN 指南在胃癌诊疗的临床路径中，单独增加了包括 P0CY1 在内的仅有腹膜转移的胃癌的诊疗路径：在完善检查部分主要包括病史和查体、胸 – 腹 – 盆腔增强 CT、可考虑诊断性腹腔镜探查、必要时依据临床指征可行 PET/CT 检查以及获取其他部位病理学结果来排除其他远处转移，明确仅有腹膜转移的诊断；强调患者必须先接受不少于 3 个月的系统治疗，然后通过影像学或细胞学复查等再次评估和分期（包括 CT 或 PET/CT、胃镜以及诊断性腹腔镜下冲洗或重复

活检），并记录腹膜癌指数（Peritoneal Cancer Index，PCI）评分，对于低 PCI 评分（≤ 10 分）或系统治疗后疾病稳定或好转，无转移进展或无腹膜外病变的胃癌患者，经过多学科讨论，对于预计可实现完全肿瘤细胞减灭的患者，则可以尝试胃切除术结合 CRS，以及 IC、HIPEC 等新型治疗模式；但是，无论再次评估结果如何，参加临床试验或继续系统治疗均是可选策略。对于 IC、HIPEC 的应用原则，2024 版指南首先强调了由于这些治疗模式目前尚无随机对照试验来证实其有效性，结果仅限于病例报告和小规模研究，因此只有在多学科肿瘤专家团队讨论后才能作出治疗决策，应用于前述诊疗路径中提到的符合特定条件的腹膜转移患者。除此以外，对于腹膜转移负荷较重的患者（PCI 评分 >10 分），在临床试验的背景下可考虑 IC/HIPEC。2024 年 V2 版指南则强调了 PIPAC 是研究性的，只能作为临床试验开展。正在进行的 PERISCOPE Ⅱ和 PIPAC VER-One 等多中心、随机对照的Ⅲ期临床研究将有望提供更高水平的证据[36-37]。

3 系统治疗

3.1 完善晚期胃癌一线免疫治疗的限定条件

自 2017 年三线治疗研究 ATTRACTION-02 开启胃癌免疫治疗的时代以来[38]，ICIs 在胃癌领域的应用研究连获佳绩，“战线”不断前移。2021 年 CheckMate-649 公布的研究结果显示，在胃癌一线治疗中，对于 PD-L1 联合阳性评分（combined positive score，CPS）≥ 5 分的患者，纳武利尤单抗（nivolumab）联合化疗较单纯化疗总体生存情况更优[39]。自此 ICIs 正式成为胃癌的一线治疗，纳武利尤单抗也成为全球包括中国首个获批胃癌一线治疗适应症的 PD-1 抑制剂。紧随其后，国内两项研究 ORIENT-16 和 RATIONALE 305 也将信迪利单抗和替雷利珠单抗联合化疗直接送进中国临床肿瘤学会（Chinese Society of Clinical Oncology，CSCO）胃癌指南晚期一线治疗的Ⅰ级推荐名单[40-41]。相比之下，帕博利珠单抗（pembrolizumab）的“攻城”之路并不顺利，作为全球首个探索 ICIs 单药或联合化疗用于 HER-2 阴性晚期胃癌一线治疗的Ⅲ期临床研究 KEYNOTE-062 的结果并未得出帕博利珠单抗联合化疗组的总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）优于单纯化疗组的结论[42]。幸而研究者并未停止探索，在吸取 KEYNOTE-062 研究设计方面的教训后开展了 KEYNOTE-859 研究，中期分析结果显示，中位随访 31 个月，帕博利珠单抗联合化疗组和安慰剂对照组患者的中位总生存期（OS）在意向治疗（ITT）人群中，分别为 12.9 个月与 11.5 个月（HR=0.78，P<0.000 1）；在 PD-L1 CPS 评分≥ 1 分的患者中，中位 OS 分别为 13.0 个月与 11.4 个月（HR=0.74，P<0.000 1）；在 PD-L1 CPS 评分≥ 10 分的患者中，OS 分别为 15.7 个月与 11.8 个月（HR=0.65，P<0.0001）。在 ITT 人群的 OS 预设亚组分析中，所有结果均支持联合治疗优于单纯化疗。相比其他地区人群，亚洲人群有更为显著的 OS 获益趋势，死亡风险可降低 29%（HR=0.71，95%CI=0.581~0.865）。除此以外，所有的次要研究终点包括无进展生存期（PFS）、ORR 和缓解持续时间（DOR）也均取得阳性结果，且毒副作用可控[43]。基于 KEYNOTE-859 研究结果，2023 年 11—12 月，帕博利珠单抗相继在美国和中国获批用于 HER-2 阴性晚期胃癌的一线治疗，并在 2023 年 V3 版 NCCN 胃癌指南中进行了更新，另外，对于不可切除的局部晚期、复发或转移性 HER2 阴性的胃癌，一线系统治疗的优选方案中增加了帕博利珠单抗联合 CAPOX 方案（卡培他滨加奥沙利铂）或 FP 方案（氟尿嘧啶加顺铂）两个选项，并附说明当 CPS 评分≥ 10 分为 1 类推荐，CPS 评分为 1~<10 分时则为 2B 类推荐。同期新增的还有基于 KEYNOTE-811 研究中期分析结果的针对 HER2 阳性晚期胃癌的一线治疗方案，即在曲妥珠单抗加化疗基础上联合帕博利珠单抗[44]。至此，帕博利珠单抗后发制人，在胃癌领域实现了从 HER-2 阳性人群到 HER-2 阴性胃癌人群的全覆盖。考虑到 KEYNOTE-859 研究中 78% 的患者为 PD-L1 CPS 评分≥ 1 分，2024 年 NCCN 指南里又对这两个帕博利珠单抗联合化疗的方案增加了 CPS 评分≥ 1 分的限定条件，充分体现了治疗人群选择精准化的理念。

3.2 其他统一错配修复缺陷（dMMR）/ 微卫星不稳定性高（MSI-H）胃癌术前 ICIs 的治疗周期

免疫治疗联合化疗在胃癌晚期一线治疗中的价值已被证实，将治疗前移到可切除胃癌的新辅助或围手术期已成为研究热点，但能否带来生存获益仍然缺少证据。在近几年的 ASCO 会议上国内外多项Ⅱ期临床研究报道的结果显示，围手术期术前新辅助 ICIs 联合化疗可明显改善患者的病理完全缓解率和主要缓解率（MPR）[43, 45-47]。然而，被寄予厚望的两项Ⅲ期临床研究，术后辅助免疫治疗的 ATTRACTION-5 研究和新辅助免疫治疗联合化疗的 KEYNOTE-585 研究在主要研究终点 OS 上均未获阳性结果[48-49]。因此，目前 ICIs 在围手术期阶段尚不能作为常规临床推荐，需进一步研究筛选出可获益的人群。而 dMMR/MSI-H 与免疫治疗的关系已被广泛研究，在 dMMR/MSI-H 肿瘤中，肿瘤细胞通常会表达更多的可以被免疫系统识别并攻击的新抗原（由累积的遗传变异导致）。因此，临床上 dMMR/MSI-H 患者通常对 ICIs 具有较高的灵敏度和反应率，但由于发病率低，较难获得大样本高级别循证医学证据。目前国内

外指南在晚期 dMMR/MSI-H 胃癌的一线和二线治疗中均已有 ICIs 方案的推荐，证据主要来源于大型Ⅲ期临床研究的亚组分析[39，50]和小样本或多瘤种的Ⅱ期临床试验结果[51-52]。在 dMMR/MSI-H 胃癌新辅助治疗领域，法国的 NEONIPIGA 试验是一项具有里程碑意义的Ⅱ期临床研究，评估了局部晚期可切除的 dMMR/MSI-H 胃癌/食管胃结合部腺癌患者采用纳武利尤单抗 240 mg（1 次/2 周，共 6 次）和伊匹木单抗 1 mg/kg（1 次/6 周，共 2 次）的新辅助治疗，继以手术和术后纳武利尤单抗辅助治疗的疗效，入组 32 例，共有 90.6% 患者完成 R0 切除手术，术后完全缓解率高达 58.6%[53]。INFINITY 研究（Ⅱ期临床试验）在 2023 年 ASCO 会议上报道的初步结果显示，曲美木单抗（tremelimumab）300 mg（第 1 天，单次）和度伐利尤单抗（durvalumab）1 500 mg（1 次/4 周，3 个周期）作为 MSI-H 可切除胃癌患者的新辅助双免治疗方案，具有 60% 的完全缓解率，并且安全性可控[54]。2023 年 MD 安德森癌症中心也发表了帕博利珠单抗在 dMMR/MSI-H 实体瘤中的最新研究结果。该研究入组了 35 例局限期 dMMR/MSI-H 实体瘤患者（28 例肠癌、7 例非肠癌），所有患者计划在完成每 3 周帕博利珠单抗单药 8 疗程后行手术治疗；在 33 例可评价的患者中，ORR 为 82%；在 17 例（49%）接受手术的患者中，完全缓解率达到 65%[55]。基于上述研究数据，2023 年 V2 版 NCCN 胃癌诊疗指南中新增了针对 dMMR/MSI-H 胃癌患者的新辅助或围手术期免疫治疗的上述 3 种方案。2024 年新版指南综合了这些临床研究方案的实际执行情况，将所有 ICIs 单药或双药术前新辅助治疗的时间由术前使用 8~12 周统一调整为至少 12 周。

3.3 新增晚期二线 NTRK 基因靶向药物及用法用量

NTRK 基因包含 NTRK1、NTRK2 和 NTRK3，编码 TRK 融合蛋白（TRKA、TRKB 和 TRKC），一旦和其他基因发生融合突变，就会导致癌细胞异常活性，驱动多种实体肿瘤的发生，包括头颈部、甲状腺、软组织、肺和结肠[56]。在常见癌症中 NTRK 融合的发生率相对较低，仅为 1%~3%。有病例报告提供了证据，表明 NTRK 基因融合确实发生在胃腺癌中，并可能与侵袭性表型有关[57-58]。拉罗替尼（larotrectinib）和恩曲替尼（entrectinib）是目前已在国内上市的两款针对 NTRK 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤的泛瘤种 TRK 抑制剂，并被既往指南推荐作为 NTRK 基因融合阳性胃肿瘤患者的二线或后线治疗选择。2024-06-13，美国食品药品监督管理局（FDA）加速批准瑞普替尼（repotrectinib）用于治疗 NTRK 基因融合阳性的不适合手术的局部晚期/转移性、治疗后疾病进展或没有满意替代疗法的成年人和≥ 12 岁的儿童实体瘤患者。随即，继非小细胞肺癌、结直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、食管癌等多部实体瘤 NCCN 指南更新后，2024 年 V3 版胃癌指南也在晚期二线和后线系统治疗的特定情况版块中，对于 NTRK 基因融合阳性肿瘤新增了瑞普替尼的推荐，并注明其可用于在先前 NTRK 靶向治疗中疾病进展的患者。这一更新是基于 TRIDENT-1 研究的结果，该研究是一项多中心、多队列、单臂开放的Ⅰ/Ⅱ期临床试验，纳入 88 例携带 NTRK1/2/3 基因融合阳性的局部晚期或转移性实体瘤患者，接受瑞普替尼治疗，结果显示，在初治患者中，客观缓解率（ORR）达 58%，中位缓解持续时间（mDOR）未达到；在既往接受过 NTRK-TKI 抑制剂治疗患者中，ORR 也达到 50%，mDOR 为 9.9 个月。Ⅰ期试验中确定了给药剂量，即第 1 周期的第 1~14 天口服 160 mg/d，第 15~28 天增至 160 mg/次、2 次/d，之后第 2 周期开始就一直为 160 mg/次、2 次/d，每 28 d 为 1 个周期，直至疾病进展或出现不能耐受的毒性[59]。2024 年 V3 版指南中也据此在治疗方案和给药计划中新增了瑞普替尼的推荐用药剂量。

4 随访监测

医者对于肿瘤患者的治疗，不仅是抗肿瘤，更需要关注患者的生存质量，重视患者的全生命周期管理。胃癌幸存者由于其疾病和治疗的性质，有特殊的长期护理需求。胃切除尤其是全胃切除术后患者，进食习惯和营养吸收均会受到明显影响，由于胃功能的缺陷，胃肠转运过快、吸收不良、胃酸胃蛋白酶分泌减少及内因子缺乏、胃肠道菌群均衡失调以及维生素口服补充不足等原因，常导致维生素 B_{12}、叶酸、铁、钙、胆固醇、维生素 D 等维生素和矿物质缺乏[60]。有研究结果表明，维生素 B_{12} 缺乏可发生于术后数月至数年，在全胃切除术和远端胃大部切除术患者中的发生率分别为 100% 和 15.7%，但许多患者可能没有特异性临床症状，难以察觉[61]。然而长期铁缺乏和维生素 B_{12} 缺乏可引起缺铁性贫血和巨幼细胞性贫血，进而影响患者健康和生活质量。口服或静脉补充维生素 B_{12} 和铁剂可改善胃癌术后贫血且安全有效[62-63]。因此，既往 NCCN 指南里均有推荐按当地医疗实践常规补充维生素 B_{12} 和铁剂并定期监测血清水平。新版指南里新增了对其他微量元素、维生素 D 和钙补充的推荐：（1）建议每天补充多种维生素及矿物质复合剂，包括维生素 A、C、E、D、叶酸、硫胺素、镁、锌、硒、铜和铁，并根据临床指征监测相关血清水平；（2）建议遵循当地医疗实践补充维生素 D，并确定剂量和监测其血清水平，还要确保摄入足量的钙。胃切除患者由于钙、维生素 D 摄入量减少和吸收障碍，代谢性骨病的发生率也很高，因此新版指南里推荐对于胃切除术后 3 年，以及已绝经或 50 岁以上的人群应考

虑进行骨密度检测，以筛查骨质疏松症。接受全胃切除术的胃癌幸存者面临着多种长期的营养风险，新增的脚注强调应定期随访，以便终身监测和管理胃癌切除术可能导致的潜在营养后遗症，包括但不限于维生素 B_{12}、铁、锌、钙和维生素 D 缺乏症。对于胃次全切除术患者，营养风险相对较低，可个体化制定营养监测和补充方案。目前国内也逐渐重视外科患者的全程营养管理，但大多聚焦于短暂的围手术期的营养筛查－评估－干预，而在患者出院以后更长的随访阶段则缺乏系统的营养监测和管理，因此 NCCN 指南对于肿瘤幸存者长期生存质量的重视值得学习。

2024 年 NCCN 胃癌临床实践指南继续在诊疗流程、治疗方案和随访监测等各方面给临床医生提供了基于最新循证医学的指导。更新的内容充分体现了精准化、个体化、多学科治疗的趋势。随着靶免时代的到来，基于生物标志物分型的精准治疗策略是胃癌诊治的必然趋势，但仍需要更多高质量、大样本的随机对照研究来进一步筛选出适合的人群在适当的时机接受安全有效的治疗。

作者贡献：马桂芬负责查阅文献资料和撰写；章倩负责整理文献资料和润色校对；孙菁负责撰写、修改和审核。

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] BRAY F，LAVERSANNE M，SUNG H，et al. Global cancer statistics 2022：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries［J］. CA Cancer J Clin，2024，74（3）：229-263. DOI：10.3322/caac.21834.

[2] 郑荣寿，陈茹，韩冰峰，等. 2022 年中国恶性肿瘤流行情况分析［J］. 中华肿瘤杂志，2024，46（3）：221-231. DOI：10.3760/cma.j.cn112152-20240119-00035.

[3] ZENG H M，ZHENG R S，SUN K X，et al. Cancer survival statistics in China 2019-2021：a multicenter，population-based study［J］. J Natl Cancer Cent，2024，4（3）：203-213. DOI：10.1016/j.jncc.2024.06.005.

[4] SALIPANTE S J，SCROGGINS S M，HAMPEL H L，et al. Microsatellite instability detection by next generation sequencing［J］. Clin Chem，2014，60（9）：1192-1199. DOI：10.1373/clinchem.2014.223677.

[5] ZHANG L，WANG Y K，LI Z W，et al. Clinicopathological features of tumor mutation burden，Epstein-Barr virus infection，microsatellite instability and PD-L1 status in Chinese patients with gastric cancer［J］. Diagn Pathol，2021，16（1）：38. DOI：10.1186/s13000-021-01099-y.

[6] BÜTTN2ER R，LONGSHORE J W，LÓPEZ-RÍOS F，et al. Implementing TMB measurement in clinical practice：considerations on assay requirements［J］. ESMO Open，2019，4（1）：e000442. DOI：10.1136/esmoopen-2018-000442.

[7] RHA S Y，LEE C K，KIM H S，et al. The first report of K-Umbrella Gastric Cancer Study：an open label，multi-center，randomized，biomarker-integrated trial for second-line treatment of advanced gastric cancer（AGC）［J］. J Clin Oncol，2022，40（16_suppl）：4001. DOI：10.1200/jco.2022.40.16_suppl.4001.

[8] 中国抗癌协会肿瘤精准治疗专业委员会，沈琳. 二代测序技术在消化系统肿瘤临床应用的中国专家共识［J］. 肿瘤综合治疗电子杂志，2024，10（1）：69-92. DOI：10.12151/JMCM.2024.01-11.

[9] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌高通量测序临床应用中国专家共识［J］. 中国肿瘤临床，2023，50（6）：309-318. DOI：10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20230030.

[10] SOUSA H，PINTO-CORREIA A L，MEDEIROS R，et al. Epstein-Barr virus is associated with gastric carcinoma：the question is what is the significance?［J］. World J Gastroenterol，2008，14（27）：4347-4351. DOI：10.3748/wjg.14.4347.

[11] JÁCOME A A，LIMA E M，KAZZI A I，et al. Epstein-Barr virus-positive gastric cancer：a distinct molecular subtype of the disease?［J］. Rev Soc Bras Med Trop，2016，49（2）：150-157. DOI：10.1590/0037-8682-0270-2015.

[12] NETWORK C G A R. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma［J］. Nature，2014，513（7517）：202-209. DOI：10.1038/nature13480.

[13] SASAKI S，NISHIKAWA J，SAKAI K，et al. EBV-associated gastric cancer evades T-cell immunity by PD-1/PD-L1 interactions［J］. Gastric Cancer，2019，22（3）：486-496. DOI：10.1007/s10120-018-0880-4.

[14] KONDO A，SHINOZAKI-USHIKU A，ROKUTAN H，et al. Loss of viral genome with altered immune microenvironment during tumour progression of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma［J］. J Pathol，2023，260（2）：124-136. DOI：10.1002/path.6067.

[15] LIM H，PARK Y S，LEE J H，et al. Features of gastric carcinoma with lymphoid stroma associated with epstein-barr virus［J］. Clin Gastroenterol Hepatol，2015，13（10）：1738-1744.e2. DOI：10.1016/j.cgh.2015.04.015.

[16] SETIA N，AHN S，HAN H S，et al. Predictive value of WHO classification for PD-L1 and Her2/Neu expression and distinct associations with protein expression based classification in gastric carcinoma［J］. Hum Pathol，2019，94：64-70. DOI：10.1016/j.humpath.2019.10.008.

[17] KANG W，TO K F. Are epstein-barr virus-positive and-negative gastric carcinomas，with lymphoid stroma，single entity or different entities?［J］. Clin Gastroenterol Hepatol，2015，13（10）：1745-1747. DOI：10.1016/j.cgh.2015.06.024.

[18] NAKANO H，SAITO M，NAKAJIMA S，et al. PD-L1 overexpression in EBV-positive gastric cancer is caused by unique genomic or epigenomic mechanisms［J］. Sci Rep，2021，11（1）：1982. DOI：10.1038/s41598-021-81667-w.

[19] HISSONG E，RAMRATTAN G，ZHANG P，et al. Gastric carcinomas with lymphoid stroma：an evaluation of the histopathologic and molecular features［J］. Am J Surg Pathol，2018，42（4）：453-462. DOI：10.1097/

PAS.0000000000001018.

[20] INFORMATION COMMITTEE OF THE KOREAN GASTRIC CANCER ASSOCIATION. Korean gastric cancer association-led nationwide survey on surgically treated gastric cancers in 2019 [J]. J Gastric Cancer，2021，21（3）：221-235. DOI：10.5230/jgc.2021.21.e27.

[21] KAKEJI Y，ISHIKAWA T，SUZUKI S，et al. A retrospective 5-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases from the Japanese Gastric Cancer Association nationwide registry（2001-2013）[J]. Gastric Cancer，2022，25（6）：1082-1093. DOI：10.1007/s10120-022-01317-6.

[22] 王胤奎，李子禹，陕飞，等. 我国早期胃癌的诊治现状——来自中国胃肠肿瘤外科联盟数据的启示[J]. 中华胃肠外科杂志，2018，21（2）：168-174. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.02.010.

[23] ASGE STANDARDS OF PRACTICE COMMITTEE，FORBES N，ELHANAFI S E，et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on endoscopic submucosal dissection for the management of early esophageal and gastric cancers：summary and recommendations [J]. Gastrointest Endosc，2023，98（3）：271-284. DOI：10.1016/j.gie.2023.03.015.

[24] PIMENTEL-NUNES P，LIBÂNIO D，BASTIAANSEN B A J，et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions：European Society of Gastrointestinal Endoscopy（ESGE）Guideline - Update 2022 [J]. Endoscopy，2022，54（6）：591-622. DOI：10.1055/a-1811-7025.

[25] HASUIKE N，ONO H，BOKU N，et al. A non-randomized confirmatory trial of an expanded indication for endoscopic submucosal dissection for intestinal-type gastric cancer（cT1a）：the Japan Clinical Oncology Group study（JCOG0607）[J]. Gastric Cancer，2018，21（1）：114-123. DOI：10.1007/s10120-017-0704-y.

[26] TAKIZAWA K，ONO H，HASUIKE N，et al. A nonrandomized，single-arm confirmatory trial of expanded endoscopic submucosal dissection indication for undifferentiated early gastric cancer：Japan Clinical Oncology Group study（JCOG1009/1010）[J]. Gastric Cancer，2021，24（2）：479-491. DOI：10.1007/s10120-020-01134-9.

[27] ZHENG Z，YIN J，LI Z Y，et al. Protocol for expanded indications of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in China：a multicenter，ambispective，observational，open-cohort study [J]. BMC Cancer，2020，20（1）：801. DOI：10.1186/s12885-020-07312-3.

[28] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌腹膜转移诊治中国专家共识（2023 版）[J]. 中华胃肠外科杂志，2023，26（8）：717-728. DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20230608-00196.

[29] GONG Y B，WANG P L，ZHU Z，et al. Benefits of surgery after neoadjuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy for gastric cancer patients with peritoneal metastasis：a meta-analysis [J]. J Surg Res，2020，245：234-243. DOI：10.1016/j.jss.2019.07.044.

[30] BADGWELL B，BLUM M，DAS P，et al. Phase II trial of laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal carcinomatosis or positive peritoneal cytology in patients with gastric adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol，2017，24(11)：3338-3344. DOI：10.1245/s10434-017-6047-4.

[31] YONEMURA Y，ISHIBASHI H，HIRANO M，et al. Effects of neoadjuvant laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy on peritoneal metastases from gastric cancer[J]. Ann Surg Oncol，2017，24(2)：478-485. DOI：10.1245/s10434-016-5487-6.

[32] YANG X J，HUANG C Q，SUO T，et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer：final results of a phase III randomized clinical trial [J]. Ann Surg Oncol，2011，18（6）：1575-1581. DOI：10.1245/s10434-011-1631-5.

[33] BONNOT P E，PIESSEN G，KEPENEKIAN V，et al. Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases（CYTO-CHIP study）：a Propensity Score Analysis [J]. J Clin Oncol，2019，37（23）：2028-2040. DOI：10.1200/JCO.18.01688.

[34] ALYAMI M，BONNOT P E，MERCIER F，et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy（PIPAC）for unresectable peritoneal metastasis from gastric cancer [J]. Eur J Surg Oncol，2021，47（1）：123-127. DOI：10.1016/j.ejso.2020.05.021.

[35] KOEMANS W J，VAN DER KAAIJ R T，BOOT H，et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination，the study protocol of a multicentre randomised controlled trial（PERISCOPE II）[J]. BMC Cancer，2019，19（1）：420. DOI：10.1186/s12885-019-5640-2.

[36] CASELLA F，BENCIVENGA M，ROSATI R，et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy（PIPAC）in multimodal therapy for patients with oligometastatic peritoneal gastric cancer：a randomized multicenter phase III trial PIPAC VEROne [J]. Pleura Peritoneum，2022，7（3）：135-141. DOI：10.1515/pp-2022-0111.

[37] KANG Y K，BOKU N，SATOH T，et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to，or intolerant of，at least two previous chemotherapy regimens（ONO-4538-12，ATTRACTION-2）：a randomised，double-blind，placebo-controlled，phase 3 trial [J]. Lancet，2017，390(10111)：2461-2471. DOI：10.1016/S0140-6736(17)31827-5.

[38] JANJIGIAN Y Y，SHITARA K，MOEHLER M，et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric，gastro-oesophageal junction，and oesophageal adenocarcinoma（CheckMate 649）：a randomised，open-label，phase 3 trial [J]. Lancet，2021，398（10294）：27-40. DOI：10.1016/S0140-6736（21）00797-2.

[39] XU J M，JIANG H P，PAN Y Y，et al. Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer：the ORIENT-16 randomized clinical trial [J]. JAMA，2023，330（21）：2064-2074. DOI：10.1001/jama.2023.19918.

[40] QIU M Z, OH D Y, KATO K, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: rationale-305 randomised, double blind, phase 3 trial [J] . BMJ, 2024, 385: e078876. DOI: 10.1136/bmj-2023-078876.
[41] SHITARA K, VAN CUTSEM E, BANG Y J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial [J] . JAMA Oncol, 2020, 6 (10) : 1571-1580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.
[42] RHA S Y, OH D Y, YAÑEZ P, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859) : a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial [J] . Lancet Oncol, 2023, 24 (11) : 1181-1195. DOI: 10.1016/S1470-2045 (23) 00515-6.
[43] YUAN S Q, NIE R C, JIN Y, et al. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial [J] . Nat Med, 2024, 30 (2) : 552-559. DOI: 10.1038/s41591-023-02721-w.
[44] JANJIGIAN Y Y, KAWAZOE A, BAI Y X, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial [J] . Lancet, 2023, 402 (10418) : 2197-2208. DOI: 10.1016/S0140-6736 (23) 02033-0. [PubMed]
[45] DING X W, WANG X J, LI B, et al. PERSIST: a multicenter, randomized phase II trial of perioperative oxaliplatin and S-1 (SOX) with or without sintilimab in resectable locally advanced gastric/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC) [J] . J Clin Oncol, 2023, 41 (4_suppl) : 364. DOI: 10.1200/jco.2023.41.4_suppl.364.
[46] AL-BATRAN S E, LORENZEN S, THUSS-PATIENCE P C, et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK [J] . J Clin Oncol, 2022, 40 (16_suppl) : 4003. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16_suppl.4003.
[47] JANJIGIAN Y Y, AL-BATRAN S E, WAINBERG Z A, et al. Pathological complete response (pCR) to 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) with or without durvalumab (D) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC) : Subgroup analysis by region from the phase 3, randomized, double-blind MATTERHORN study [J] . J Clin Oncol, 2024, 42 (3_suppl) : LBA246. DOI: 10.1200/jco.2024.42.3_suppl.lba246.
[48] KANG Y K, TERASHIMA M, KIM Y W, et al. Adjuvant nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for stage III gastric or gastro-oesophageal junction cancer after gastrectomy with D2 or more extensive lymph-node dissection (ATTRACTION-5) : a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J] . Lancet Gastroenterol Hepatol, 2024, 9 (8) : 705-717. DOI: 10.1016/S2468-1253 (24) 00156-0.
[49] SHITARA K, RHA S Y, WYRWICZ L S, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585) : an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study [J] . Lancet Oncol, 2024, 25 (2) : 212-224. DOI: 10.1016/S1470-2045 (23) 00541-7.
[50] CHAO J, FUCHS C S, SHITARA K, et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials [J] . JAMA Oncol, 2021, 7 (6) : 895-902. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0275.
[51] MARABELLE A, LE D T, ASCIERTO P A, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study [J] . J Clin Oncol, 2020, 38 (1) : 1-10. DOI: 10.1200/JCO.19.02105.
[52] MURO K, KAWAKAMI H, KADOWAKI S, et al. 1513MO A phase II study of nivolumab plus low dose ipilimumab as first-line therapy in patients with advanced gastric or esophago-gastric junction MSI-H tumor: first results of the NO LIMIT study (WJOG13320G/CA209-7W7) [J] . Ann Oncol, 2023, 34: S852-S853. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.1426.
[53] ANDRÉ T, TOUGERON D, PIESSEN G, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study [J] . J Clin Oncol, 2023, 41 (2) : 255-265. DOI: 10.1200/JCO.22.00686.
[54] PIETRANTONIO F, RAIMONDI A, LONARDI S, et al. INFINITY: a multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC) [J] . J Clin Oncol, 2023, 41 (4_suppl) : 358. DOI: 10.1200/jco.2023.41.4_suppl.358.
[55] LUDFORD K, HO W J, THOMAS J V, et al. Neoadjuvant pembrolizumab in localized microsatellite instability high/deficient mismatch repair solid tumors [J] . J Clin Oncol, 2023, 41 (12) : 2181-2190. DOI: 10.1200/JCO.22.01351.
[56] GATALICA Z, XIU J, SWENSEN J, et al. Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions [J] . Mod Pathol, 2019, 32 (1) : 147-153. DOI: 10.1038/s41379-018-0118-3.
[57] ARNOLD A, DAUM S, VON WINTERFELD M, et al. Analysis of NTRK expression in gastric and esophageal adenocarcinoma(AGE) with pan-TRK immunohistochemistry [J] . Pathol Res Pract, 2019, 215 (11) : 152662. DOI: 10.1016/j.prp.2019.152662.

[58] SHINOZAKI-USHIKU A，ISHIKAWA S，KOMURA D，et al. The first case of gastric carcinoma with NTRK rearrangement：identification of a novel ATP1B-NTRK1 fusion [J]. Gastric Cancer，2020，23（5）：944-947. DOI：10.1007/s10120-020-01061-9.

[59] SOLOMON B J，DRILON A，LIN J J，et al. 1372P Repotrectinib in patients（pts）with NTRK fusion-positive（NTRK+）advanced solid tumors，including NSCLC：update from the phase I/II TRIDENT-1 trial [J]. Ann Oncol，2023，34：S787-S788. DOI：10.1016/j.annonc.2023.09.2405.

[60] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组，中华医学会外科学分会结直肠外科学组，中国医师协会外科医师分会上消化道外科医师委员会. 胃肠外科病人围手术期全程营养管理中国专家共识（2021版）[J]. 中国实用外科杂志，2021，41（10）：1111-1125. DOI：10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2021.10.05.

[61] HU Y F，KIM H I，HYUNG W J，et al. Vitamin B（12）deficiency after gastrectomy for gastric cancer：an analysis of clinical patterns and risk factors [J]. Ann Surg，2013，258（6）：970-975. DOI：10.1097/SLA.0000000000000214.

[62] KIM H I，HYUNG W J，SONG K J，et al. Oral vitamin B12 replacement：an effective treatment for vitamin B12 deficiency after total gastrectomy in gastric cancer patients [J]. Ann Surg Oncol，2011，18（13）：3711-3717. DOI：10.1245/s10434-011-1764-6.

[63] JEONG O，PARK Y K. Effect of intravenous iron supplementation for acute postoperative anemia in patients undergoing gastrectomy for gastric carcinoma：a pilot study[J]. Ann Surg Oncol，2014，21(2)：547-552. DOI：10.1245/s10434-013-3238-5.

（收稿日期：2024-09-10；修回日期：2024-10-14）
（本文编辑：毛亚敏）